

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 1 月 24 日 (24.01.2002)

PCT

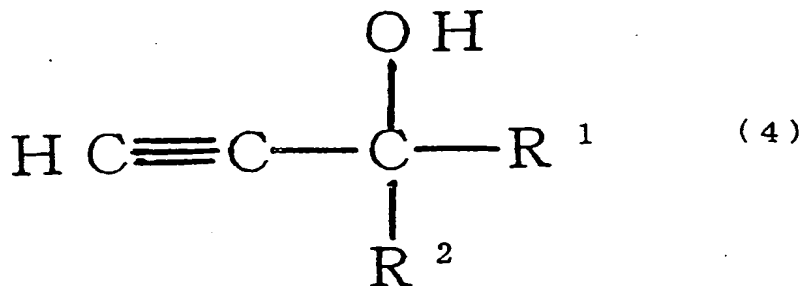
(10) 国際公開番号  
WO 02/06226 A1

- (51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 209/08, 209/96 和団地4-10-604 Saitama (JP). 若槻康雄 (WAKATSUKI, Yasuo) [JP/JP]; 〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1 理化学研究所内 Saitama (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05691
- (22) 国際出願日: 2001 年 7 月 2 日 (02.07.2001) (74) 代理人: 佐伯憲生 (SAEKI, Norio); 〒103-0027 東京都中央区日本橋三丁目15番2号 高愛ビル9階 Tokyo (JP).
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): US.
- (26) 国際公開の言語: 日本語 (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).
- (30) 優先権データ:  
特願2000-216457 2000 年 7 月 17 日 (17.07.2000) JP 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 科学技術振興事業団 (JAPAN SCIENCE AND TECHNOLOGY CORPORATION) [JP/JP]; 〒332-0012 埼玉県川口市本町四丁目1番8号 Saitama (JP). 理化学研究所 (RIKEN) [JP/JP]; 〒351-0198 埼玉県和光市広沢2-1 Saitama (JP).
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 徳永 信 (TOKUNAGA, Makoto) [JP/JP]; 〒351-0105 埼玉県和光市西大

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESSES FOR PREPARATION OF FUSED PYRROLES

(54) 発明の名称: 縮合ピロール類の製造法



(57) Abstract: The invention provides processes for the preparation of fused pyrroles, preferably indoles, which permit the use of inexpensive aromatic amines themselves as the raw material and attain high atomic efficiency and high regioselectivity. Specifically, a process for the preparation of fused pyrroles, e.g., indoles bearing methyl at the 3-position of pyrrole ring and R<sup>1</sup> (or R<sup>2</sup>) of the general formula (4) at the 2-position thereof, or 3,3-disubstituted indoles bearing R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> at the 3-position of pyrrole ring and methyl at the 2-position thereof, characterized by reacting an alkynol of the general formula (4) with an aromatic primary amine in the presence of a ruthenium complex, more preferably with an acid or an ammonium salt thereof being made to coexist. (4) [In the general formula (4), R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are each independently hydrogen, optionally substituted alkyl, or optionally substituted aryl, or alternatively R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> may be united to form an alkylene chain.]

[続葉有]



WO 02/06226 A1

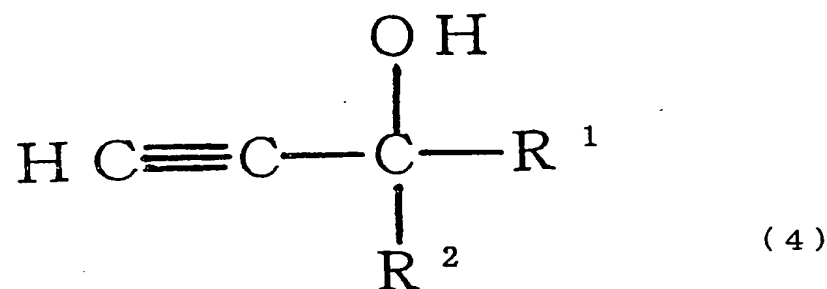




## (57) 要約:

本発明は、安価な芳香族アミンそのものを原料として利用でき、原子効率が高く、且つ、位置選択性の高い縮合ピロール類、好ましくはインドール類の製造法を提供することを目的とする。

本発明は、一般式（４）



（式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアリール基を表し、また、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ とが一緒になってアルキレン鎖を形成していても良い。）

で示されるアルキンアルコール類と芳香族１級アミン類とをルテニウム錯体の存在下、より好ましくは酸又はそのアンモニウム塩の共存下に反応させることを特徴とする、縮合ピロール類、例えばピロール環の３位にメチル基、２位に一般式（４）における $\text{R}^1$ （又は $\text{R}^2$ ）を置換基として有するインドール類や、ピロール環の３位に置換基として $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ を有し、２位にメチル基を有する３，３－二置換体のインドール類等の製造方法に関する。



## 明 細 書

## 縮合ピロール類の製造法

技術分野

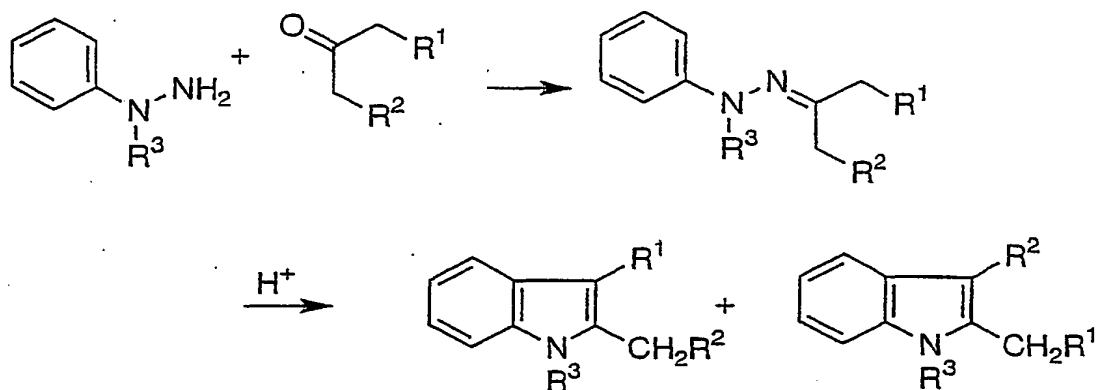
本発明は、染料、香料等の原料、中間体等として、また生理活性物質の合成原料等として有用な縮合ピロール類の新規な製造方法に関する。

背景技術

縮合ピロール環を含む生理活性物質は多く、特にインドール環を含む物質については19世紀から現在に至るまで活発に新合成法の研究が行われている。100年以上前から知られているフィッシャー（Fischer）法の他に、バイシュラー（Bischler）法、マーデルング（Madelung）法、ライサート（Reissert）法、パラジウム触媒を用いる方法などが開発されてきたが、一般性や経済性の点でフィッシャー（Fischer）法を越えるには至っていない。

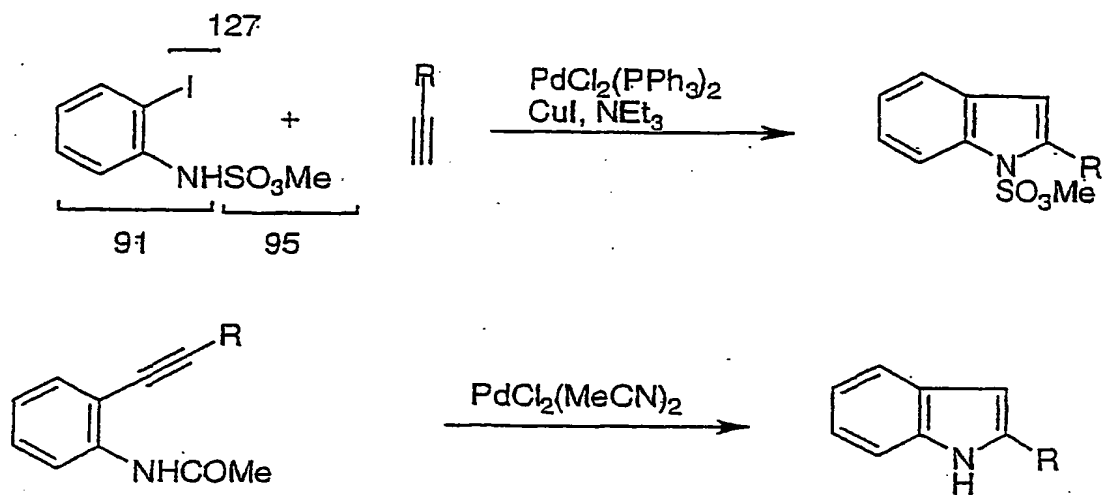
フィッシャー（Fischer）法はアリールヒドラジンとケトンからヒドラゾンを合成し、酸で処理してインドールに変換する方法である。各種のケトンが入手容易であり、汎用性が高いが、まずアニリン誘導体からヒドラジンを合成しなければならない点、インドール環形成のときに、位置異性体が混ざる点などの問題がある。位置の制御については長年に亘って様々な試みがなされているが完全解決には至っていない（J. Org. Chem., 1991, 56, 3001; J. Org. Chem., 1993, 58, 7638等）。

以下にフィッシャー（Fischer）法インドール合成法の反応スキームを示す。



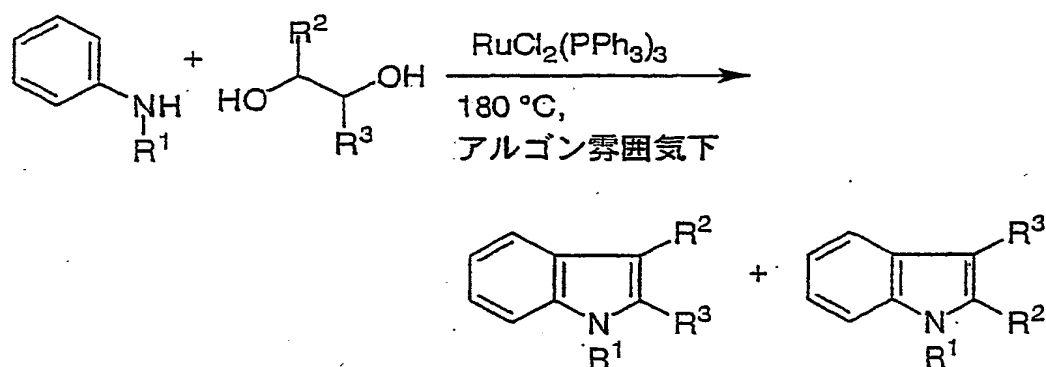
一方、ここ30年程の有機金属化学の発展に伴い、パラジウム触媒を用いる方法が精力的に開発されている。パラジウム触媒に特有なクロスカップリング反応を利用したものである。o-ヨードアニリンとアルキンなどを反応させo-アルキニルアニリンを合成し、分子内でアルキンにアミンを付加させインドール環を形成するものであり、非常に多くの報告例がある。欠点としてはアニリンに比べo-ヨードアニリンがかなり高価である点、また、ヨウ素の原子量は127とアニリン母核(92)より重いにもかかわらず、生成物のインドール骨核に残らず副生成物として捨ててしまう点、すなわち原子効率が低い点、アニリンの窒素をアミドなどにあらかじめ変換しておく必要がある点、などがある (Chem. Pharm. Bull., 1988, 1305; Tetrahedron Lett., 1992, 3915等)。

以下にパラジウム触媒によるインドール合成法の反応スキームを示す。



他にルテニウム触媒を用いる方法としてアニリンと1, 2-ジオールから合成する方法が知られている。この方法は、原子効率やアニリンそのものを原料として利用できる点などで優れた方法であるが、一般的に位置選択性が低く、非対称ジオールでは異性体の混合物が生成する点、比較的高温（180℃）を必要とする点、アルゴン雰囲気が必要とする点、溶媒が必要な点、などの問題がある（J. Org. Chem., 1987, 52, 1673等）

以下にルテニウム触媒によるインドール合成法の反応スキームを示す。

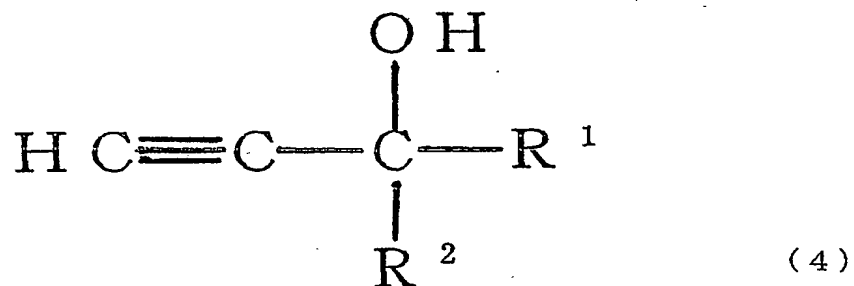


### 発明の開示

本発明は、上記した如き現状に鑑みてなされたもので、原子効率が高く、安価な芳香族アミンそのものを原料として利用でき、且つ、位置選択性の高い縮合ピロール類、好ましくはインドール類の製造法を提供することを目的とする。

### 発明を実施するための最良の形態

本発明は、一般式（４）



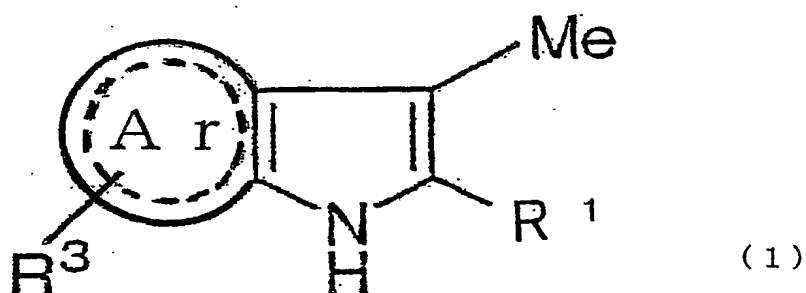
（式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していても良いア



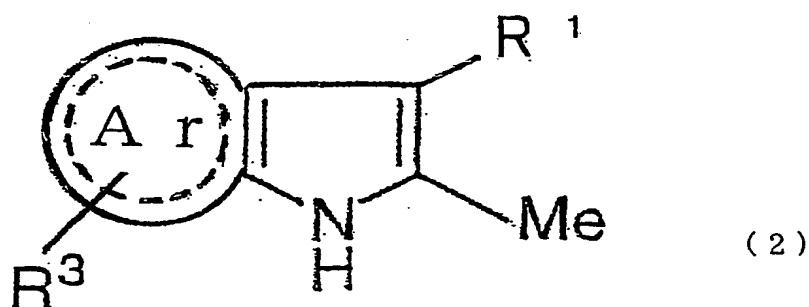
ルキル基又は置換基を有していても良いアリール基を表し、また、 $R^1$ と $R^2$ とが一緒になってアルキレン鎖を形成していても良い。)

で示されるアルキンアルコール類と芳香族1級アミン類とをルテニウム錯体の存在下で反応させることを特徴とする、縮合ピロール類の製造方法の発明である。

本発明の製造方法により得られる化合物としては、例えば、下記一般式(1)、一般式(2)又は一般式(3)で示される化合物が挙げられる。

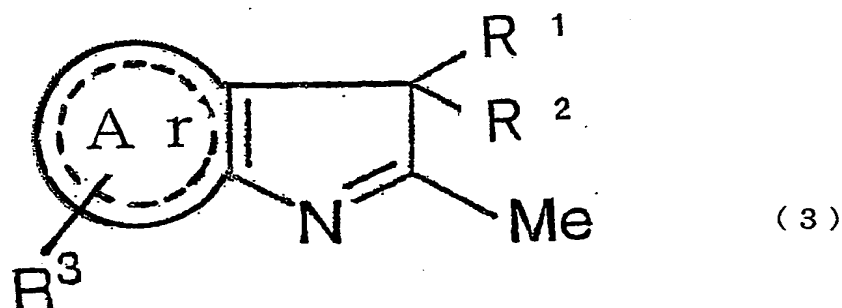


(式中、二重の円で囲んだArは芳香環を表し、 $R^1$ (又は $R^2$ )は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアリール基を表し、 $R^3$ は、置換基を有していても良いアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミド基、ケトン基、エステル基又はハロゲン基を表す。) この化合物を、以下、化合物(1)と略す。



(式中、二重の円で囲んだArは芳香環を表し、 $R^1$  (又は $R^2$ ) は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアリール基を表し、 $R^3$ は、置換基を有していても良いアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミド基、ケトン基、エステル基又はハロゲン基を表す。)

この化合物を、以下、化合物(2)と略す。



(式中、二重の円で囲んだArは芳香環を表し、 $R^3$ は、置換基を有していても良いアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミド基、ケトン基、エステル基又はハロゲン基を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同じ。) この化合物を、以下、化合物(3)と略す。

但し、一般式(4)において、 $R^1$ 、 $R^2$ の少なくとも一方が水素原子の場合は、生成物は化合物(1)及び／又は(2)であり、 $R^1$ 、 $R^2$ の何れもが水素原子以外である場合は、生成物は化合物(3)である。

本発明で用いられる一般式(4)で示されるアルキンアルコール類において、 $R^1$ 、 $R^2$ で示される置換基を有していても良いアルキル基のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ドデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、オクタデシル基、ノナデシル基、エイコシル基等炭素数1~20のアルキル基が挙げられ、直鎖状、分枝状の何れにてもよい。また、置換基を有していても良いアリール基のアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基、メチルナフチル基、ビフェニル基等が挙げられ

る。これらアルキル基、アリール基の置換基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基等のアルコキシ基、ビニル基、アリル基等のアルケニル基、クロロ基、ブロモ基、フルオロ基等のハロゲノ基、アミド基、エステル基等が挙げられる。

また、 $R^1$ と $R^2$ とが一緒になってアルキレン鎖を形成している場合としては、それぞれが隣接するC原子と共にシクロプロパン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等を形成している場合が挙げられる。

本発明で用いられる芳香族1級アミン類としては、例えば、アニリン及びその核置換誘導体、1又は2-ナフチルアミン及びその核置換誘導体、1又は2-アミノアントラセン及びその核置換誘導体、2-アミノビフェニル及びその核置換誘導体等が挙げられる。

一般式(1)、(2)、及び(3)において、二重の円で囲んだArは芳香環を表すが、ここで云う芳香環は、単環、縮合多環、非縮合多環の炭素環式又は複素環式の何れにてもよく、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環、フェナントレン環、ビフェニル、ターフェニル、ピリジン環、ピリミジン環等が挙げられる。複素環としては、環中に異種原子としてO、S、Nを1～3個有するものが好ましい。

また、 $R^3$ で表される上記芳香環の環上の置換基である、置換基を有していても良いアルキル基のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1～6の低級アルキル基が挙げられ、直鎖状、分枝状の何れにてもよく、置換基としては、ヒドロキシ基、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基等のアルコキシ基、例えば塩素、臭素、フッ素等のハロゲン原子等が挙げられる。

また、 $R^3$ で示されるアリール基としては、例えば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ナフチル基、メチルナフチル基、ビフェニル基等が挙げられ、アルコキシ基としては、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基等が挙げられ、ハロゲノ基としては、例えば、クロロ基、ブロモ基、フルオロ基等が挙げられる。

$R^3$ で表される芳香環上の置換基としては、これらの他にヒドロキシ基、アミド基、ケトン基、エステル基等も挙げられる。

これらの置換基を有する芳香族 1 級アミンの中で、ヒドロキシ基、アルコキシ基等の電子供与性の置換基を有する芳香族 1 級アミン類は特に反応の活性が高く、高収率を与える。

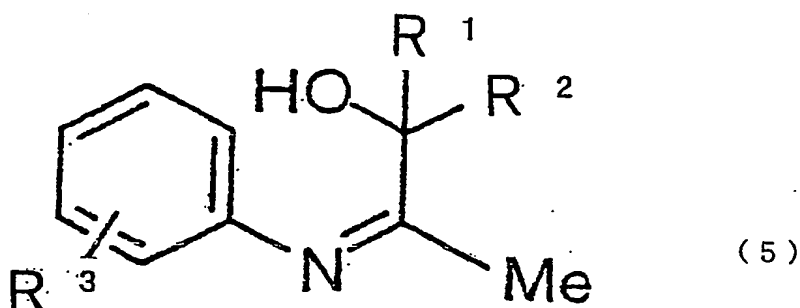
本発明の製造方法に於いて用いられるルテニウム錯体としては、アルキンアルコール類と芳香族 1 級アミン類との反応に於いて触媒作用を奏し得るものであればどのような錯体でも良いが、例えば末端アルキンにアミンを付加させてイミン及びエナミンを製造する方法において従来から用いられているルテニウム錯体などは何れも使用可能である。

本発明において使用可能なルテニウム錯体の具体例としては、例えば  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 、 $\text{Ru}(\text{CO})_3(\text{C}_8\text{H}_{12})$ 、 $\text{Ru}(\text{CO})_3(\text{C}_8\text{H}_8)$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2$ 、 $[\text{Ru}(\text{C}_5\text{H}_5)(\text{CO})_2]_2$ 、 $(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N} \cdot [\text{HRu}_3(\text{CO})_{12}]$ 、 $\text{HRu}_4(\text{CO})_{12}$ 、 $[(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{N}]_2 \cdot [\text{Ru}_6\text{C}(\text{CO})_{16}]$ 、 $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{N}]_2 \cdot [\text{Ru}_6(\text{CO})_{18}]$ 、 $[(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{N}]_2 \cdot [\text{Ru}_{10}\text{C}(\text{CO})_{24}]$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)]_2$ 、 $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3]$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{PPh}_3)]$ 、 $[\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{PBu}_3)]$ 、 $\text{RuCl}_2(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3)$  等を挙げることができる。なお、Ph はフェニル基、Bu はブチル基を表す。

特に好ましいルテニウム錯体は、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  である。ルテニウム錯体の反応系への添加量は、通常 0.1 ～ 10 モル% である。

本発明の製造方法は、好ましくは、更に、酸又はそのアンモニウム塩（以下、これらを単に「添加剤」と略す。）の共存下に反応を行う。

これら添加剤の使用量は、原料として用いる芳香族 1 級アミンの種類により異なり必ずしも一様ではないが、一般的には、例えばルテニウム錯体として  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  を用いた場合には、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  に対して 3 当量（ルテニウム原子に対して 1 当量）程度用いれば中間体の下記一般式（5）



(式中、二重の円で囲んだAr、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は前記と同じ。)

で示される化合物が得られ、過剰に、例えば、Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>に対して10当量以上(ルテニウム原子に対して3当量以上)用いれば、目的とする縮合ピロール類を得ることができる。即ち、添加剤は一段階目の反応も、二段階目の反応も両方加速させる。一段階目の反応のためには少量あればよいが、二段階目の反応には比較的多量必要である。なお、Ru<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>に対して3当量以上30当量未満(ルテニウム原子に対して1当量以上10当量未満)用いた場合には、通常、縮合ピロール類と中間体とが混在している状態になっていると考えられるが、その辺りのところは用いる芳香族1級アミンの種類にもよるので一概には言えない。用いる芳香族1級アミンの種類によっては添加剤の量が少なくてもピロール環が生成する場合もあるからである(例えばm-ヒドロキシアニリンの場合には、添加剤の量がRu<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>に対して3当量(ルテニウム原子に対して1当量)でも容易に環化してインドール類を高収率で生成する。))。

本発明の製造方法は、反応条件により、アルキンアルコール類と芳香族1級アミン類から上記一般式(5)で示される化合物を経たのち目的とする縮合ピロール類に変換する二段階の方法をとることもできるし、アルキンアルコール類と芳香族1級アミン類から直接縮合ピロール類に変換する方法をとることもできる。二段階で合成する場合は、一度中間体の一般式(5)で示される化合物を単離してもよいし、単離せずに反応混合物をそのまま利用して二段階目の反応を行ってもよい。中間体を単離した場合には、当然のことながら次の反応を行う際には改

めてルテニウム錯体と添加剤を加える必要があるが、単離せずに反応混合物をそのまま利用して二段階目の反応を行う場合には、添加剤の不足分を追加すればよい。

添加剤としては殆ど全ての酸及びそのアンモニウム塩が有効である。一般的に酸性度が高いものの方が効果が大きい傾向にあるが、ハロゲン化水素酸では、 $\text{HF}$ 及びそのアンモニウム塩が最も効果的である。具体的には、酸としては、例えば、 $\text{HPF}_6$ 、 $\text{HBF}_4$ 、 $\text{BF}_3$ 、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$ 、 $\text{H}_2\text{SO}_4$ 、 $\text{HI}$ 、 $\text{HBr}$ 、 $\text{HCl}$ 、 $\text{HF}$ 、 $\text{CF}_3\text{COOH}$ 、 $\text{ClCH}_2\text{COOH}$ 、 $\text{CH}_3\text{COOH}$ 、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ 等が挙げられ、アンモニウム塩としては4級のもの( $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ など)以外は全て有効である。即ち、無置換のアンモニウム塩( $\text{NH}_4^+$ 塩)、第一級アンモニウム塩(例えば $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_3^+$ 塩等)、第二級アンモニウム塩(例えば $\text{NH}_2(\text{C}_2\text{H}_5)_2^+$ 塩等)、第三級アンモニウム塩(例えば $\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_5)_3^+$ 塩等)は同等の効果がある。

通常、添加剤としては反応に使用する芳香族1級アミンと上記した酸の何れかからなる塩が好ましく用いられる。

反応は通常80～200℃の加熱下に行われる。反応系内は特に窒素やアルゴン等で置換する必要はない。

本反応は特に溶媒は必要としないが、一般の有機溶媒を用いても行うことができる。例えばエチレングリコール、グリム類、ジグリム類、トルエン、ベンゼン、キシレン、2-プロパノール、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど沸点が80℃以上の溶媒が好ましい溶媒として挙げることが出来る。

最終生成物である縮合ピロール類の単離法は抽出操作で行うことができる。即ち、反応溶液にジエチルエーテル、ジクロロメタン、トルエン等の抽出溶媒を加え、1M塩酸等で数回洗浄すると、過剰の芳香族1級アミン等を除くことができる。この操作で通常90～99%の純度に行うことができる。再結晶や蒸留等を行えば、更に精製することが出来る。

本発明の製造方法に於いて、原料のアルキンアルコール類として一級若しくは二級アルコールを用いた場合、即ち一般式(4)に於いて $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ が共に水素原

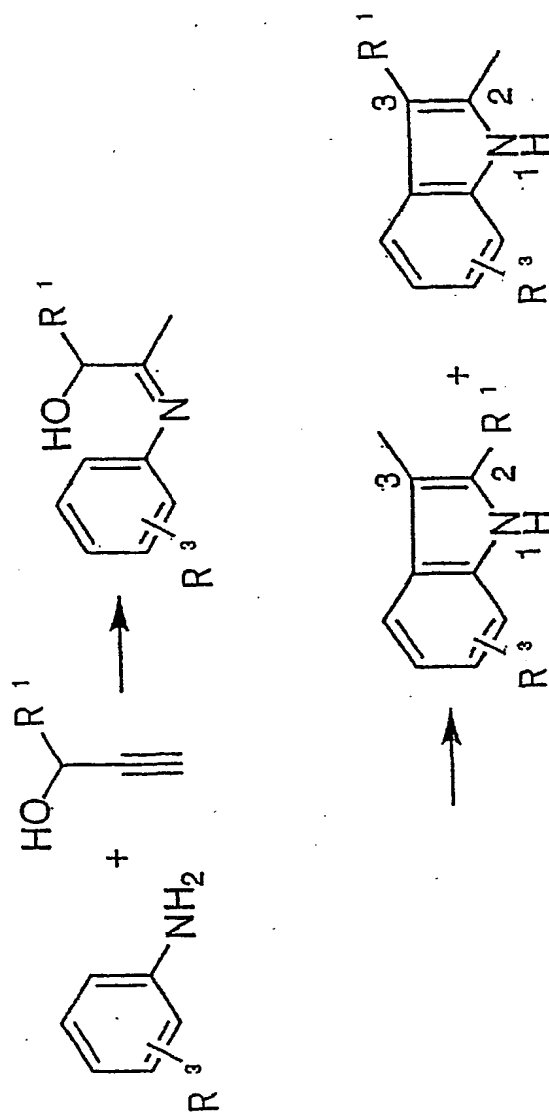
子であるか或いはどちらか一方が水素原子であるアルキンアルコール類を用いた場合には、最終生成物として化合物（１）が主として得られる。

化合物（１）はピロール環の３位に置換基としてメチル基を有し、２位には置換基として $R^1$ （又は $R^2$ ）を有する。このとき２位と３位の置換基が入れ替わった化合物（２）も同時に少量生成するが、化合物（１）の方を主生成物として得ることができる。化合物（１）：化合物（２）は通常９：１以上である。

また、本発明の製造方法に於いて、原料のアルキンアルコール類として三級アルコールを用いた場合、即ち一般式（４）に於いて $R^1$ 、 $R^2$ の何れもが水素原子以外であるアルキンアルコール類を用いた場合には、最終生成物としてピロール環の３位に置換基として $R^1$ と $R^2$ を有し、２位にメチル基を有する３，３－二置換体の化合物（３）が得られる。

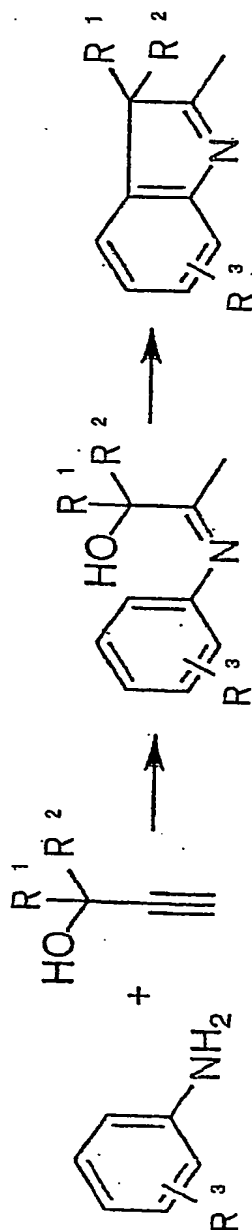
本発明の製造方法の反応式を芳香族１級アミン類としてアニリン誘導体を用いた場合を例にして以下に示す。

（Ａ）アルキンアルコール類として一般式（４）において $R^2$ が水素原子であるアルキンアルコール類を用いた場合





(B) アルキンアルコール類として、一般式 (4) において  $R^1$ 、 $R^2$  の何れもが水素原子以外であるアルキンアルコール類を用いた場合



## 実施例

次に実施例により本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではない。

なお、以下の実施例において、生成物の確認は、 $^1\text{H}$  NMR及びGC-MSにより行った。

**実施例 1**  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ を触媒に用いる2, 3-ジメチルインドールの合成  
10 mLナスフラスコに、3-ブチン-2-オール (0.701 g、10 mmol)、アニリン (0.931 g、10 mmol)、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (32.0 mg、0.05 mmol) 及びアニリン塩酸塩 (0.259 g、2.0 mmol) を入れ、120℃で12時間攪拌した。冷却後、ジクロロメタン (3 mL) を加え、1 M塩酸 (2 mL) で2回、水 (2 mL) で1回有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去し、2, 3-ジメチルインドール (1.31 g、9.0 mmol、収率90%、純度約99%) を得た。

**実施例 2**  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ を触媒に用いる3-メチル-2-ペンチルインドールの合成

10 mLナスフラスコに、1-オクチン-3-オール (1.136 g、9 mmol)、アニリン (0.559 g、6 mmol)、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (16.0 mg、0.025 mmol) 及びアニリン塩酸塩 (0.130 g、1.0 mmol) を入れ140℃で9時間攪拌した。冷却後、ジエチルエーテル (3 mL) を加え、1 M塩酸 (2 mL) で2回、水 (2 mL) で1回有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去し、3-メチル-2-ペンチルインドールと2-メチル-3-ペンチルインドールの11:1の混合物 (1.262 g、6.3 mmol、収率95%、純度95%以上) を得た。

**実施例 3**  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ を触媒に用いる2-エチル-3-メチルインドールの合成

10 mLナスフラスコに、1-ペンチン-3-オール (0.757 g、9 mmol

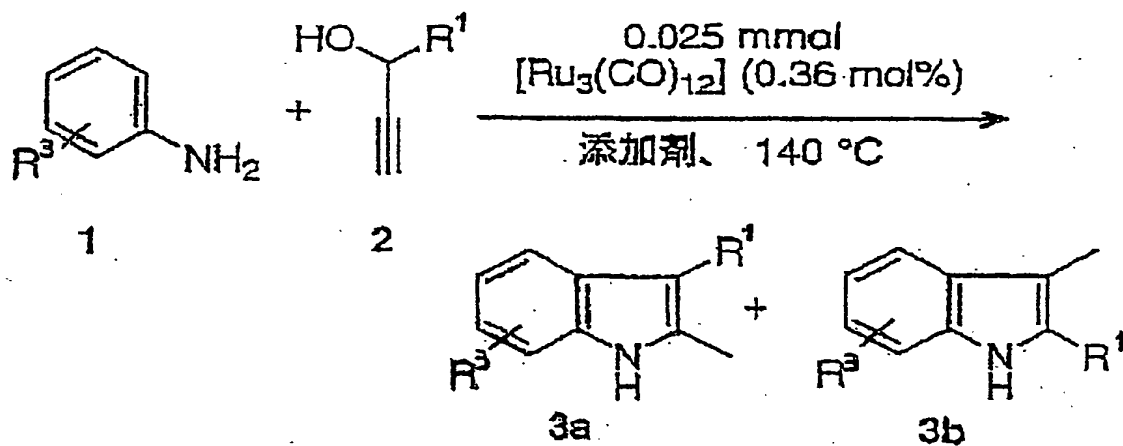
o 1)、アニリン (0.559 g、6 mmol)、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (16.0 mg、0.025 mmol) 及びアニリン塩酸塩 (0.130 g、1.0 mmol) を入れ 140℃ で 7.5 時間攪拌した。冷却後、ジクロロメタン (3 mL) を加え、1 M 塩酸 (2 mL) で 2 回、水 (2 mL) で 1 回有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去し 2-エチル-3-メチルインドールと 3-エチル-2-メチルインドールの 9.3 : 1 の混合物 (1.06 g、6.67 mmol、収率 95%) を得た。

実施例 4  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  を触媒に用いる 2-メチル-3H-インドール-3-スピロ-1'-シクロヘキサンの合成

10 mL ナスフラスコに、1-エチニル-1-シクロヘキサノール (1.242 g、10 mmol)、アニリン (0.931 g、10 mmol)、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (32.0 mg、0.05 mmol) 及びアニリン塩酸塩 (0.259 g、2.0 mmol) を入れ、120℃ で 12 時間攪拌した。冷却後、ジクロロメタン (3 mL) を加え、1 M 塩酸 (2 mL) で 2 回、水 (2 mL) で 1 回有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去し、2-メチル-3H-インドール-3-スピロ-1'-シクロヘキサン (24 mg、0.12 mmol、収率 1.2%、純度 95% 以上) を得た。

実施例 5 ~ 12  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  を触媒に用いる各種インドール類の合成

下記反応式



において、 $R^1$ 及び $R^3$ をそれぞれ下記表1に記載の種々の基に置き換えて、それぞれ表1に記載の反応条件により反応を行い、実施例1～3に記載の方法に準じて後処理を行って表1に示す如き結果を得た。

表 1

実施例	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	1/添加剤/2 (mmol)	時間 (h)	収率 (%)	3a/3b
5 <sup>o</sup>	H	Ph	6.0/1.0 <sup>a</sup> /9.0	7 <sup>o</sup>	>95	1/16
6 <sup>o</sup>	m-OH	CH <sub>3</sub>	6.0/1.0 <sup>a</sup> /9.0	8 <sup>o</sup>	50	—
7 <sup>o</sup>	p-CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	6.0/1.0 <sup>a</sup> /9.0	8 <sup>o</sup>	89	—
8 <sup>o</sup>	3,4-ジ-(CH <sub>3</sub> O)	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	5.0/1.0 <sup>a</sup> /7.0	24 <sup>o</sup>	75	—
9 <sup>o</sup>	p-CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6.0/1.0 <sup>a</sup> /9.0	9 <sup>o</sup>	97	1/8.4
10 <sup>o</sup>	o-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7.0/0.75 <sup>b</sup> /9.0	17 <sup>o</sup>	91	—
11 <sup>e, f</sup>	p-Cl	CH <sub>3</sub>	5.0/0.75 <sup>b</sup> /7.0	9 <sup>o</sup>	80	—
12 <sup>e, g</sup>	o-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	7.0/0.7 <sup>b</sup> /9.0	23 <sup>o</sup>	40	—

a) 対応する1塩酸塩を使用した。

c) 溶媒無し。

f) 0.5mol%の触媒を使用した。

b) NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>を使用した。

e) 溶媒としてエチレングリコールを使用した。

g) 1.0mol%の触媒を使用した。

実施例 13  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  を触媒に用いる 2, 3-ジメチルベンゾ [g] インドールの合成

10 mL ナスフラスコに、3-ブチン-2-オール (0.631 g、9 mmol)、1-ナフチルアミン (0.859 g、6 mmol)、 $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (16.0 mg、0.025 mmol)、ヘキサフルオロリン酸アンモニウム (0.041 g、0.25 mmol) 及びエチレングリコール 1 mL を入れ 140℃ で 20 時間攪拌した。冷却後、ジエチルエーテル (3 mL) を加え、1 M 塩酸 (2 mL) で 2 回、水 (2 mL) で 1 回有機層を洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を留去し、2, 3-ジメチルベンゾ [g] インドール (1.113 g、5.7 mmol、収率 95%、純度 95% 以上) を得た。

#### 産業上の利用可能性

本発明の製造方法の利点としては、

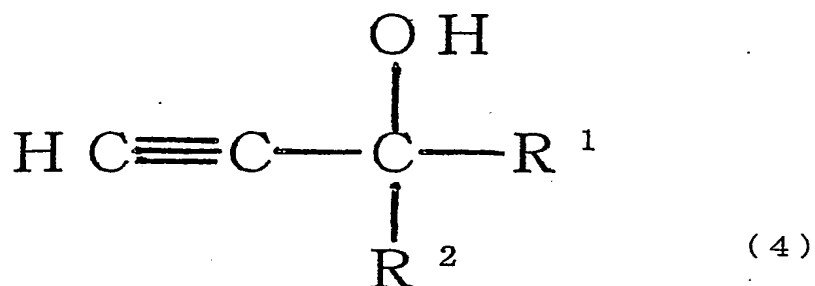
(i) 安価な芳香族アミンそのもの、例えばアニリンそのものを原料として利用できる点、

(ii) 反応における位置選択性が高く、ピロール環の 3 位にメチル基、2 位に一般式 (4) における  $\text{R}^1$  (又は  $\text{R}^2$ ) を置換基として有する生成物が選択的に得られる点 [フィッシャー (Fischer) 法では一般的に位置の制御が困難であるが、2-アルカノン (メチルアルキルケトン) を用いた場合には 2-メチル-3-アルキルインドールが優先的に得られ、3-メチル-2-アルキルインドールは得られないことが知られている。本反応ではフィッシャー (Fischer) 法では得られない 3-メチル-2-アルキルインドールを選択的に得ることができる点が大きな利点となる。]、

(iii) 反応の原子効率が非常に高く、反応に伴い水 1 分子が生成するだけであり、環境への影響も小さい点等が挙げられる。

## 請 求 の 範 囲

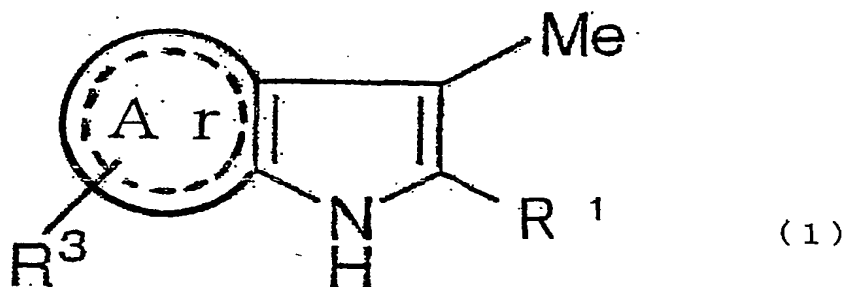
## 1. 一般式 (4)



(式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアリール基を表し、また、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ とが一緒になってアルキレン鎖を形成していても良い。)

で示されるアルキンアルコール類と芳香族1級アミン類とをルテニウム錯体の存在下で反応させることを特徴とする、縮合ピロール類の製造方法。

## 2. 縮合ピロール類が下記一般式 (1)

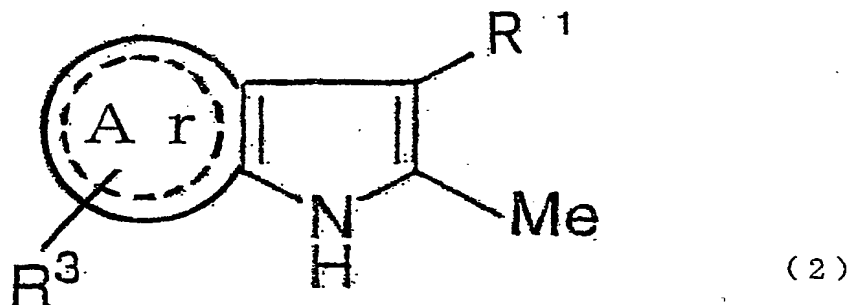


(式中、二重の円で囲んだArは芳香環を表し、 $\text{R}^1$  (又は $\text{R}^2$ ) は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアリール基

を表し、 $R^3$ は、置換基を有していても良いアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミド基、ケトン基、エステル基又はハロゲノ基を表す。)

で示される化合物である請求の範囲第1項に記載の製造方法。

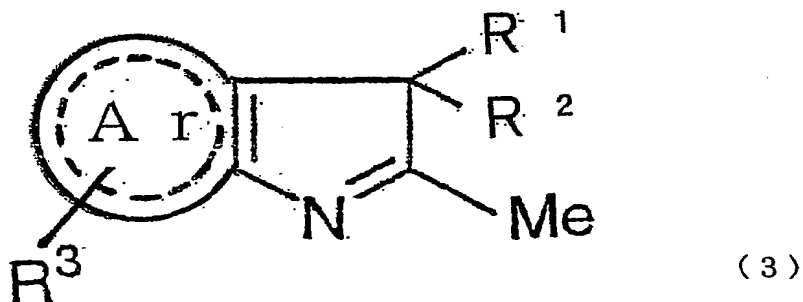
3. 縮合ピロール類が下記一般式(2)



(式中、二重の円で囲んだArは芳香環を表し、 $R^1$  (又は $R^2$ ) は、水素原子、置換基を有していても良いアルキル基又は置換基を有していても良いアリール基を表し、 $R^3$ は、置換基を有していても良いアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミド基、ケトン基、エステル基又はハロゲノ基を表す。)

で示される化合物である請求の範囲第1項に記載の製造方法。

4. 縮合ピロール類が下記一般式(3)



(式中、二重の円で囲んだArは芳香環を表し、 $R^3$ は、置換基を有していても良



いアルキル基、アリール基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アミド基、ケトン基、エステル基又はハロゲン基を表し、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同じ。)

で示される化合物である請求の範囲第1項に記載の製造方法。

5. ルテニウム錯体が  $Ru_3(CO)_{12}$  である請求の範囲第1項～第4項の何れかに記載の製造方法。

6.  $Ru_3(CO)_{12}$  を 0.1～10mol% 用いる請求の範囲第5項に記載の製造方法。

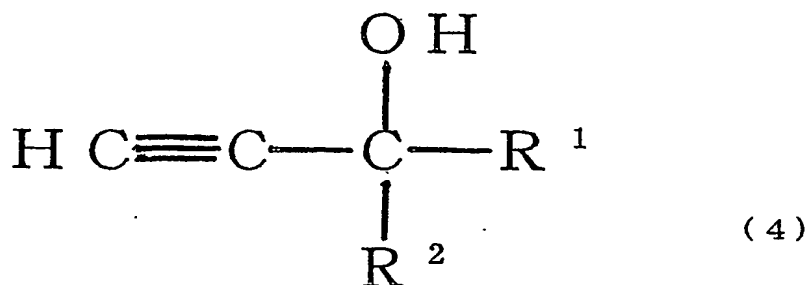
7. 酸又はそのアンモニウム塩の共存下に反応を行う請求の範囲第1項～第6項の何れかに記載の製造方法。

8. 酸又はそのアンモニウム塩を  $Ru_3(CO)_{12}$  に対して3当量以上（ルテニウム原子に対して1当量以上）使用する請求の範囲第7項に記載の製造方法。

9. 酸又はそのアンモニウム塩として、反応に使用する芳香族1級アミンと酸からなる塩を用いる請求の範囲第7項又は第8項に記載の製造方法。

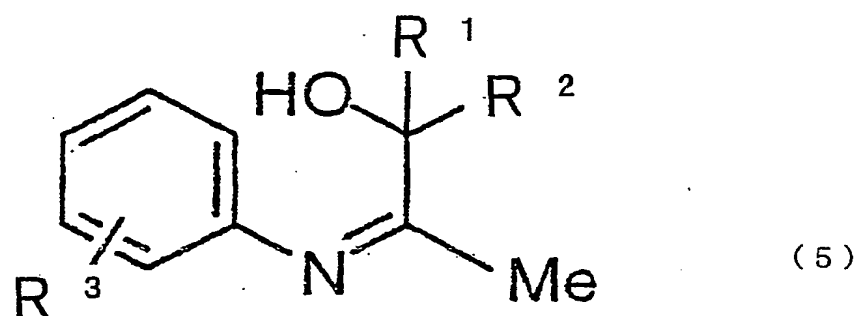
10. 80～200℃で加熱反応させる請求の範囲第1項～第9項の何れかに記載の製造方法。

11. 一般式(4)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は前記と同じ。)

で示されるアルキンアルコール類と芳香族1級アミン類とをルテニウム錯体及び、ルテニウム原子に対して1～10当量の酸又はそのアンモニウム塩の存在下で反応させて、下記一般式(5)



(式中、二重の円で囲んだ  $Ar$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記と同じ。)

で示される化合物とした後、これを単離し、新たにルテニウム錯体及び酸又はそのアンモニウム塩を加えて反応させるか、又は単離せずにそのままの系で酸又はそのアンモニウム塩を加えて反応させる請求の範囲第1項に記載の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05691

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/08, 209/96

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D209/08, 209/96

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Tetrahedron Letters, (1997), 38(13), pages 2307 to 2310	1-11
A	Tetrahedron, (1997), 53(39), pages 13397 to 13418	1-11
A	JP 2000-136182 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 May, 2000 (16.05.00), (Family: none)	1-11
A	JP 7-238069 A (Daicel Chemical Industries, Ltd.), 12 September, 1995 (12.09.95), (Family: none)	1-11
A	JP 5-286932 A (Kawaken Fine Chemicals Co., Ltd.), 02 November, 1993 (02.11.93), (Family: none)	1-11
A	JP 62-93273 A (Yoshihisa WATABE), 26 April, 1987 (26.04.87), (Family: none)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
28 August, 2001 (28.08.01)

Date of mailing of the international search report  
11 September, 2001 (11.09.01)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/08, 209/96

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/08, 209/96

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Tetrahedron Lett., (1997), 38(13), p. 2307-10	1-11
A	Tetrahedron, (1997), 53(39), p. 13397-418	1-11
A	JP 2000-136182 A (中外製薬株式会社) 16. May. 2000 (16. 05. 00) (ファミリーなし)	1-11
A	JP 7-238069 A (ダイセル化学工業株式会社) 12. Sep. 1995 (12. 09. 95) (ファミリーなし)	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 08. 01

国際調査報告の発送日

11.09.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

4-P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 5-286932 A(川研ファインケミカル株式会社) 2. Nov. 1993 (02. 1 1. 93) (ファミリーなし)	1-11
A	JP 62-93273 A(渡部 良久) 26. Apr. 1987 (26. 04. 87) (ファミリーなし)	1-11